

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2898331号

(45) 発行日 平成11年(1999) 5月31日

(24) 登録日 平成11年(1999) 3月12日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A61L 27/00

識別記号

庁内整理番号

F I

A61L 27/00

H

請求項の数 2 (全10頁)

(21) 出願番号 特願平2-55126

(22) 出願日 平成2年(1990) 3月8日

(65) 公開番号 特開平3-90152

(43) 公開日 平成3年(1991) 4月16日

審査請求日 平成9年(1997) 3月7日

(31) 優先権主張番号 特願平1-142058

(32) 優先日 平1(1989) 6月6日

(33) 優先権主張国 日本(J P)

(73) 特許権者 999999999

ティーディーケイ株式会社

東京都中央区日本橋1丁目13番1号

(72) 発明者 野浪 亨

東京都中央区日本橋1丁目13番1号 テ

ィーディーケイ株式会社内

(72) 発明者 野間 弘康

千葉県千葉市真砂1-2-2

(72) 発明者 中島 信也

千葉県千葉市真砂1-2-2

(74) 代理人 弁理士 阿形 明 (外1名)

審査官 河野 直樹

(56) 参考文献 特開 昭63-238866 (J P, A)

(58) 調査した分野(Int. Cl. <sup>6</sup>, D B名)

A61K 27/00

(54) 【発明の名称】 生体活性インプラント材料

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 CaO、SiO<sub>2</sub>及びMgOを必須成分とするジオブ  
サイド組成を有するセラミックスから成る生体活性イン  
プラント材料。

【請求項2】 セラミックスが多孔質体である請求項1記  
載の生体活性インプラント材料。

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明は、新規な生体活性インプラント材料に関する  
ものである。さらに詳しくいえば、本発明は、高い強度 10  
及び良好な耐酸性を有し、かつ優れた生体活性を示し、  
人工骨、人工歯根、人工関節などの生体硬組織代替材料  
として好適な非リン酸カルシウム系インプラント材料に  
関するものである。

従来の技術

2

これまで、人工骨、人工歯根、人工関節などの生体硬  
組織代替材料としては、ステンレス鋼、金属チタン、ニ  
ッケルコバルト合金などの金属類やアルミナ、ジルコ  
ニアなどのセラミックスが用いられてきた。しかしなが  
ら、これらは生体組織と同化する性質を有しないため、  
役割が終了したのちは不用異物として体内に残留し、除  
去するためには摘出のための手術を行わなければならない  
という点の不便さがあった。

これに対し、骨や歯の組成と類似したリン酸カルシウ  
ム系材料は、生体内において、経時的に同化し漸次生体  
組織と直接結合するので、体内に残留させたままでも、  
特に摘出手術を行う必要がないため、最近ではアバタイ  
ト、リン酸三カルシウム、バイオガラスなどを主体とし  
たリン酸カルシウム系セラミックスが、生体活性インプ  
ラント材料として注目されるようになってきた。しかし

ながら、これらのリン酸カルシウム系セラミックスは、ステンレス鋼、金属チタンのような金属やアルミナ、ジルコニアのような金属酸化物系セラミックスに比べ、機械的強度が低いため、適用範囲が著しく制限されるという欠点があった。このような欠点を改善するために、リン酸カルシウム化合物に、アルミナ、シリカ、その他の金属酸化物を配合した焼結体（特公昭57-40803号公報）、β-リン酸三カルシウム結晶とアパタイト結晶とジオブサイド結晶から成る高強度結晶化ガラス（特開昭61-197446号公報）、生体適合性及び強度を有する芯材の表面にヒドロキシアパタイトを融着した材料（特開昭63-300754号公報）、リン酸カルシウム生成成分にマグネシヤ及びシリカのような強化成分を含有させた結晶化ガラス（特開昭63-303830号公報）などが提案されている。

しかるに、これらの材料はいずれも生体内で生体組織と同化させるには、骨や歯と同質のリン酸カルシウム系化合物を基本とする組成でなければならないとの前提に立つものであり、その組成の選択範囲が限られるため、必ずしも十分な物性の改善を行うことができなかった。また、β-リン酸三カルシウムは生体内で溶解性を有するために十分な同化が行われないうちに崩壊するおそれがあり、また、リン酸カルシウム化合物にアルミナ、シリカ、ジオブサイドのような強化成分を配合焼成したのも、β-リン酸三カルシウムに変質することがあるので、同様な問題を生じる可能性があった。

#### 発明が解決しようとする課題

本発明は、このような従来のインプラント材料がもつ欠点を克服し、比較的低い焼成温度で製造することができ、かつ高い機械的強度を示すと共に、優れた生体親和性を有する新規なインプラント材料を提供することを目的としてなされたものである。

#### 課題を解決するための手段

本発明者らは、生体活性インプラント材料について種々研究を重ねた結果、CaO、SiO<sub>2</sub>及びMgOを必須成分とするセラミックスの中には体液と接触するとその接触部分にリン酸カルシウム系化合物を生成し、非リン酸カルシウム系セラミックスであるにもかかわらず、良好な生体親和性、特に生体活性を示すことを見い出し、この知見に基づいて本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、CaO、SiO<sub>2</sub>及びMgOを必須成分とするジオブサイド組成を有するセラミックスから成る生体活性インプラント材料を提供するものである。

本発明の生体活性インプラント材料は、CaO、SiO<sub>2</sub>及びMgOを必須成分とするジオブサイド組成をもつセラミックスから成るが、この組成中のCaOとSiO<sub>2</sub>との割合は、重量比で1:2ないし1:3の範囲内である。この範囲を逸脱すると製造の際の焼結温度を高くしなければならなかったり、強度や生体親和性が低下する。また、このセラミックス中のMgOの含有量は全重量に基づき35重量%

以下の範囲であり、このようなMgOを含有させることにより、一般に焼成温度を低くしても骨との癒着性を向上させることができる。

本発明で用いられるセラミックスは、リン含有水溶液、例えば擬似体液又は体液と接触した場合、その接触面においてリン酸カルシウム系化合物例えばヒドロキシアパタイトを生成するという点で特徴づけられる。このような特徴を有することにより、これを生体内に移植した場合、生体骨との接触面に、生体親和性の良好なアモルファスなリン酸カルシウム系化合物が均一かつ迅速に析出し、新生骨の生成を促進する。しかも、このようにして形成された生体骨との結合部は、組成中の成分が傾斜構造を形成し、結晶的にもインプラントと生体骨の間で連続したものとなっているので、非常に強固な結合を生じる。これに対し、従来のヒドロキシアパタイトからなるインプラントは、表面にリン酸カルシウム系化合物を析出することがないので新生骨の生成は不均一で遅くインプラントと初期に接する新生骨が少ないので、結合部は弱いものとなる。

本発明で用いるセラミックスは、ジオブサイド組成をもつものであることが必要である。このような組成を有することにより、1200~1350℃という比較的低温で焼成することができ、しかも高い曲げ強度を有するものとなる。

本発明で用いられるセラミックスは、常法に従い、酸化カルシウム、酸化ケイ素及び場合により酸化マグネシウムを、所要の割合で混合し、仮焼したのち、この仮焼物を粉碎し、再度焼成することによって得られる。この場合、これらの酸化物の代りに焼成条件下でこれらの酸化物を生成しうる物質、例えばカルシウム、マグネシウムの炭酸塩、重炭酸塩、水酸化物やケイ酸などを用いてもよい。これらの原料は、粉末状、か粒状のほか、スラリー又は溶液として用いることができる。これら個々の成分に対応する原料を用いる代りに、あらかじめ形成されたジオブサイドCaO・2SiO<sub>2</sub>・MgOを粉碎して用いることもできる。

本発明で用いるセラミックスには、前記した必須成分の外に、必要に応じ所望の物性をそこなわない程度の為、通常は5重量%以下の量の任意成分、例えばAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、TiO<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、ZnO、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>などを配合することができる。

本発明のインプラント材料を製造するには、例えば上記のようなセラミックス用原料を粉末とし、ボールミル、振動ミル、自動乳鉢、ミキサー、ジュウサー、サンドミル、泡立て器などの混合機等によりよく混合したのち、50~300℃で10分ないし100時間乾燥し、次いで500~1600℃、好ましくは800~1600℃で10分ないし200時間仮焼きする。このようにして得た仮焼物を粉碎し、必要に応じポリビニルアルコールのようなバインダーを加えてプレス法、スリップキャスト法などで所望の形

状に成形したのち、乾燥し、これを800～1600℃、好ましくは1100～1550℃の範囲の温度で焼成する。この際の原料粉末の粒度はBETで通常は0.5m<sup>2</sup>/g以上、好ましくは1m<sup>2</sup>/g以上、より好ましくは3m<sup>2</sup>/g以上にする。また、成形圧として1～3000kg/cm<sup>2</sup>が用いられる。焼成時間は通常10分ないし20時間である。また、焼成は常圧で行われるが、必要ならば加圧下で行うこともできる。この際の圧力は通常10～3000kg/cm<sup>2</sup>の範囲で選ばれる。

本発明のインプラント材料は、また独立気孔及び連続気孔を有する多孔質体として形成することもできる。本発明の生体活性インプラント材料を用いて多孔質体を形成する場合は、従来のリン酸カルシウム系材料と比べ、強度が高いために、気孔径、気孔率範囲を比較的自由に選択でき、高い生体親和性を得ることができる。この多孔質体は、通常、気孔径5～2000μm、好ましくは10～1000μm、気孔率10～80%、好ましくは20～70%、さらに好ましくは25～60%を有するものとして形成される。このものは多孔質セラミックスを製造する際の常法に従い、原料中に熱分解性物質又は有機質繊維などを混入し、焼成することによって製造される。このようにして得られる多孔質インプラント材料は、通常10MPa以上、多くの場合15MPa以上の圧縮強度を有する。

本発明のインプラント材料は、所要の形状のブロックとして用いてもよいし、また骨欠損部に充てんするための顆粒として用いてもよい。

この場合、顆粒径は、新生骨の生成と強度の観点から通常0.05～5mm、好ましくは0.1～3mm、より好ましくは0.1～2mmの範囲で選ばれる。

#### 発明の効果

本発明の生体活性インプラント材料は生体アルミナに匹敵する強度ならびに耐酸性を有し、しかもβ-リン酸三カルシウムやヒドロキシアパタイトなどのリン酸カルシウム系インプラント材料に比べ新生骨との癒着がはるかに迅速に進行し、かつ均一な結合を形成する。

また、生体骨との結合部は低結晶ないしはアモルファス状であって、しかもその成分が連続した濃度勾配を有しており、生体骨に近接するに従って、生体骨に類似した成分組成のものとなるので、結合性が強固であり、疲労しにくいなど種々の利点がある。

4 従って、本発明のインプラント材料は人工骨、人工歯根、人工関節等の生体硬組織代替材料などに好適に用いられる。

#### 実施例

次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。  
試料の曲げ強度及び耐酸性等の測定方法は以下のとおりである。

りである。

(1) 相対密度；試料の焼結密度をアルキメデス法により測定し、また焼結体を粉碎して得た粉体(5m<sup>2</sup>/g)の真密度を測定し、両者の比率として求めた。

(2) 曲げ強度；試料を3×4×40mmに切り鏡面研磨し、3点曲げ試験により、スパン距離36mm、クロスヘッドスピード0.5mm/minの条件下で測定した(n=10)。

(3) 圧縮強度；試料を10×10×10mmに切り、圧縮試験によりクロスヘッドスピード0.5mm/minの条件下で測定した(n=10)。

(4) 破壊靱性値(Kic)；ASTM E399-83に基づき測定した。

(5) 結晶粒径；走査型電子顕微鏡により測定した結晶粒面積から、これを円と仮定してその平均直径を求めた。

(6) ヒドロキシアパタイト生成；Na<sup>+</sup> 142.0mmol、K<sup>+</sup> 5.0mmol、Mg<sup>2+</sup> 1.5mmol、Ca<sup>2+</sup> 2.5mmol、Cl<sup>-</sup> 148.8mmol、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 4.2mmol、及びHPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 1.0mmolを含有する水溶液から成る疑似体液150mlを37℃に保ち、この中へ、試料(3mm×4mm×2mm、6個)を浸漬し、7日後SEMで析出相を観察し、次の評価基準で判定した。なお、析出相の成分は電子線回析により測定した。

5…全体にわたって析出

4…ほぼ全体にわたって析出しているが部分的に析出していない

3…半分程度析出

2…わずかに析出

1…ほとんど析出しない

0…全く析出しない

(7) 耐酸性；pH4の乳酸水溶液200cc中に表面積200mm<sup>2</sup>の試料を投入し、恒温槽により溶液温度を37℃に保持し、かつ溶液を若干揺動させながら、48時間放置した。試験試料は直ちに水洗し、乾燥したのち、重量減少率の測定により評価した。

#### 実施例1～4、比較例1

平均粒径5μmのCaO、MgO及びSiO<sub>2</sub>の粉末を所定の割合で混合し、80℃で5時間乾燥したのち、950℃で5時間仮焼きした。次にこの仮焼物を粉碎し、バインダーとしてポリビニルアルコール2重量%を加え、成形圧50kg/cm<sup>2</sup>でプレス成形し、80℃で5時間乾燥後1350℃で2時間焼成することにより、第1表に示す組成のインプラント材料を得た。また、このものの曲げ強度及び耐酸性試験の結果を、ヒドロキシアパタイトの試験結果と共に第1表に示す。

## 第 1 表

		原料組成(重量%)			曲げ強度 (MPa)	耐酸性試験後の 重量減少率(%)
		CaO	MgO	SiO <sub>2</sub>		
実 施 例	1	23.3	14.2	62.5	330	0.3
	2	26.0	18.2	55.8	350	0.1
	3	30.3	17.3	52.4	300	0.1
	4	24.6	20.2	55.2	270	0.1
比 較 例	1	ヒドロキシ アパタイト			50	1.6

これらの結果から、本発明品の方がヒドロキシアパタイトよりも破断しにくく、長期間にわたっての使用に耐え、耐久性に優れることが分かる。

また、疑似体液中でのヒドロキシアパタイトの形成状況を観察したところ、本発明品については、いずれも3日後にその表面にヒドロキシアパタイトの形成が認められた。

比較のために、同様に試験をアルミナ及びチタンにつ

いて行ったが、10日経過後においても全くヒドロキシアパタイトの形成は認められなかった。

実施例5～7、比較例2～13

原料割合及び焼成温度を変えること以外は実施例1～4と同様にして、第2表に示す組成のインプラント材料を製造した。このようにして得たセラミックスの物性を第2表に示す。

第 2 表

例	原 料			組 成		焼成温度 (℃)	セ ラ ミ ッ ク ス 物 性					
	CaO (重量%)	SiO <sub>2</sub> (重量%)	MgO (重量%)	CaO ／ SiO <sub>2</sub>	* 組成領域		結晶粒径 (μm)	相対密度 (%)	曲げ強度 (MPa)	K <sub>ic</sub> (MPa) (MPa)	ヒドロキシア パタイト生成	
実 施 例	5	23.3	62.5	1/2.68	D	1230	2～3	99.4	230	2.8	5	
	6	24.6	55.2	1/2.24	D	1270	3	98.7	200	2.5	5	
	7	25.9	55.5	1/2.14	D	1270	2～3	99.6	280	3.2	5	
比 較	2	41.1	44.1	1/1.07	A	1300	4～5	98.7	150	1.8	5	
	3	48.3	51.7	1/0.07	W	1420	4～5	94.0	250	2.2	5	
	4	73.7	26.3	2.8/1	A L	1480	5	96.8	180	1.9	4	
	5	65.1	34.9	1.86/1	B	1450	5	94.5	180	1.9	4	
	6	33.0	42.5	24.5	1/1.29	M	1400	6	91.0	130	1.2	4
	7	85.5	14.5	—	5.9/1		1550	5～10	89.5	80	0.8	3
例	8	29.0	40.4	1/3.9		1580	7～15	80.0	40	0.4	3	
	9	—	59.9	40.1	—	F	1470	7	91.0	130	1.2	0
	10	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 100.0		—	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1550	3～4	99.0	300	3.0	0	
	11	55.8	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> = 42.4		—	H A P	1350	1～2	99.8	100	1.1	0
	12	54.2	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> = 45.8		—	T C P	1400	2～3	99.0	100	0.9	0
	13	—	100	—	—	シリカ ガラス	1500	—	99.8	100	0.6	0

\* D: ジオブサイド W: ウオラストナイト A: アーケルマナイト AL: エーライト F: ホルステライト  
B: ベライト M: モンテセライト HAP: ヒドロキシアパタイト TCP: リン酸三カルシウム

この表から明らかなように、従来のインプラント材料はヒドロキシアパタイト生成能を有しないにもかかわらず、本発明のインプラント材料はいずれも良好なヒドロキシアパタイト生成能を示す。  
実施例 8~24、比較例 14~20

所定量のCaO、SiO<sub>2</sub>及びMgOから成る粉末混合物に、第3表に示す量の結晶性セルロースを熱分解性物質として加え、70℃で5時間乾燥したのち、第3表に示す温度で仮焼き及び焼成して顆粒体とブロック体の多孔質インプラント材料を製造した。得られたインプラント材料の物

性を第3表（顆粒体）及び第4表（ブロック体）に示す。

なお、生体親和性の試験は、下記により行った。

体重2.5～2.8kgの雄性成熟家兎の下顎骨に、3×4×6mmの補填穴を形成し、これに多孔質インプラント材料を補填した。

手術後、6週間経過した後、非脱灰研磨標本を作成し、インプラント材料と新生骨の界面のSEM像を観察し、次の評価基準で判定した。

a…新生骨がインプラント材料と完全に癒着し、かつインプラント孔内にも完全に入り込んでいた。

b…新生骨がインプラント材料と半分以上癒着し、インプラント孔内にも半分以上入り込んでいた。

c…新生骨がインプラント材料と半分以上癒着し、インプラント孔内には一部入り込んでいた。

d…新生骨がインプラント材料と一部癒着し、インプラント孔内には一部入り込んでいた。

第 3 表

例	原 料				組 成		焼成条件		セ ラ ミ ッ ク ス 物 性					
	CaO (重量%)	SiO <sub>2</sub> (重量%)	MgO (重量%)	CaO ／ SiO <sub>2</sub>	組 成 領 域	熱分解性物質 (重量%)*	仮 焼 (℃)	本焼成 (℃)	顆粒径 ( $\mu$ m)	気孔径 ( $\mu$ m)	気孔率 (%)	相対密度 (%)	圧縮強度 (MPa)	生 体 親和性
実	8	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	0.2	10	45	99.6	20	a
	9	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	1.5	50	30	99.6	30	a
	10	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	4.0	7	15	99.6	45	b
	11	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	4.0	120	65	99.6	15	a
施	12	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	0.5	20	40	99.6	25	a
	13	23.3	62.5	14.2	1/2.68	D	1100	1200	0.4	15	25	99.0	25	a
	14	23.3	62.5	14.2	1/2.68	D	1100	1200	4.0	350	65	99.0	15	a
	15	25.9	55.5	18.4	1/2.14	D	1200	1250	6.0	20	35	99.6	25	c
例	16	25.9	55.5	18.4	1/2.14	D	1200	1250	2.0	4	40	99.6	55	c
	17	25.9	55.5	18.4	1/2.14	D	1200	1250	0.5	25	90	99.6	9	b
比	14	43.4	41.8	14.8	1/0.96	A	1350	1300	0.3	20	30	98.1	15	b
	15	73.0	27.0	—	1/0.37	AL	1450	1420	0.5	15	25	99.8	10	b
較	16	55.8	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> =42.4		—	HAP	900	1350	0.2	15	35	99.8	8	d
	17	54.2	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> =45.8		—	TCP	900	1350	0.3	20	30	99.8	9	d

\* 粉末混合物全重量に対する割合

第 4 表

例	原 料				組 成		焼成条件		セラミックス物 性				
	CaO (重量%)	SiO <sub>2</sub> (重量%)	MgO (重量%)	CaO ／ SiO <sub>2</sub>	組 成 領 域	熱分解性物質 (重量%)*	仮 焼 (℃)	本焼成 (℃)	気孔径 (μm)	気孔率 (%)	相対密度 (%)	圧縮強度 (MPa)	生 体 親和性
実 施	18	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	50	50	99.6	25	a
	19	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	300	55	99.6	15	a
	20	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	10	45	99.6	35	b
	21	24.6	55.2	20.2	1/2.24	D	1200	1250	50	75	99.6	10	a
例 比	22	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	50	10	99.6	50	c
	23	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	3	55	99.6	55	c
	24	25.9	55.5	18.6	1/2.14	D	1200	1250	100	90	99.6	8	b
	18	48.3	51.7	-	1/1.07	W	1450	1420	100	60	95.0	15	a
較 例	19	55.8	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> =42.4		-	H A P	900	1350	30	45	99.6	9	d
例	20	54.2	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> =45.8		-	T C P	900	1350	25	55	99.0	8	d

\* 粉末混合物全重量に対する割合

この表から明らかなように、本発明のインプラント材料は、多孔質体とした場合でも、ヒドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムのようなリン酸カルシウム系インプラント材料よりも高い強度を示す上に、生体親和性が高く、新生骨との癒着状態も強固である。

## 適用例

実施例 5 で得たジオブサイド (試料 A)、ジオブサイド組成 20 重量% を含むヒドロキシアパタイト (試料 B) 及びヒドロキシアパタイト (試料 C) をそれぞれ 3×4×50×6mm の寸法のブロックに成形し、これを体重 2.5~2.8k



gの雄性成熟家兎の下顎骨に移植し、経過を観察した。

施術2週後、いずれの試料においても新生骨の形成が認められたが、試料Aでは全体的に試料ブロックと新生骨との接触が緊密であるのに対し、試料B及び試料Cにおいては一部が直接接合しているだけで、大部分は間隙を有していた。

施術4週後、試料Aについては新生骨との接触部分の層構造の厚さが増大しているのが認められたが、試料B及び試料Cについては、接触部の層構造の厚さに変化は認められなかった。

24週後、いずれの試料においても新生骨と母床骨とが一体化し、その境界は判然としなくなったが、試料Bと試料Cにおける骨細胞の配列は、試料ブロックに平行で母床骨とは明らかに異なるのに対し、試料Aの場合は骨細胞の配列が母床骨と全く均一になり、母床骨との接合部もブロック外面の骨膜側も骨との接合状態には全く差

が認められなかった。

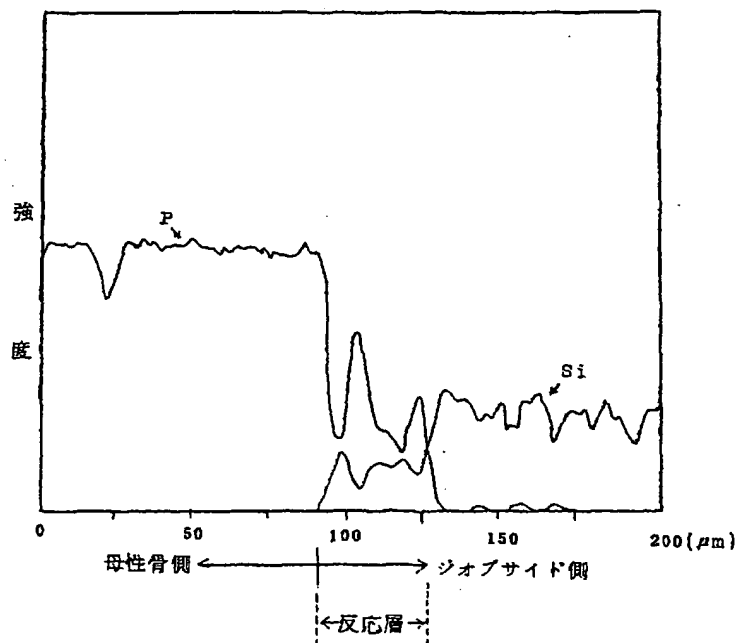
第1図は、試料Aについての12週後のジオブサイドと新生骨との接合部分の組成変化を示すEPMAのスペクトル図であるが、新生骨とジオブサイドとの中間層に成分の濃度勾配が形成されていることが分かる。

また、第2図は、24週後における試料Aと母床骨との接合部の透過電子顕微鏡による高分解能像を示したものであるが、これから明らかなように骨細胞の配列がジオブサイド側と母床骨側とで全く同一であり、境界はほとんど識別されない。

【図面の簡単な説明】

第1図は、本発明のインプラント材料を動物体内に移植したときの母床骨との接合部における成分の濃度勾配を示すEPMAによる分析グラフ、第2図は同じ接合部の結晶構造の配列を示す透過電子顕微鏡写真である。

【第1図】



【第2図】



Best Available Copy